Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger)

Die perakute Laryngitis

Beitrag zur Frage einer Virusinfektion

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
MARTIN ESCHER
von Zürich

1963

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1963

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger)

Die perakute Laryngitis

Beitrag zur Frage einer Virusinfektion

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
MARTIN ESCHER
von Zürich

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1963

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 28. Januar 1963

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0020

Einleitung

Im folgenden soll über eine akute Entzündung des Kehlkopfeinganges berichtet werden, die bei einem zweijährigen Kind innert weniger Stunden zum Tode führte. Es handelte sich dabei um eine schwere Laryngitis während einer kleinen Epidemie, die sich im Schweizer Jura nahe der Grenze abgespielt hatte. Die anderen Fälle verliefen klinisch gutartig. Die Autopsie ergab starke Ödembildungen im Aditus laryngis mit fast völliger Verlegung der Stimmritze und Erstickung. Histopathologisch wurde eine diffuse Entzündung mit serofibrinösem Exsudat, Hämorrhagien, Epitheldefekten und Rundzellinfiltraten gefunden. Eine Diphtherie konnte bakteriologisch und pathologisch-anatomisch ausgeschlossen werden. Einschlusskörperchen, welche sich in den Schnittpräparaten nachwiesen liessen, wiesen auf eine Virusinfektion hin. Diesen Befunden werden frühere Beobachtungen gegenübergestellt und die Frage der Erreger der akuten malignen Laryngitis besprochen.

Anamnese

Die Krankheit verlief bei dem zweijährigen Mädchen T. S. perakut. Ende November 1960 erwachte das Kind eines Tages (27. 11.) nach einem unauffälligen Schlaf gegen 15 Uhr etwas unruhig und zeigte eine geringe Temperaturerhöhung. Auch abends waren keine schweren Krankheitssymptome vorhanden; das Mädchen war etwas unruhig und subfebril, wies aber bereits eine leichte Dyspnoe auf. Der Arzt, der das Kind gegen Abend untersuchte, dachte an Pseudocroup. Am andern Morgen wurde das Mädchen wegen drohender Erstickung um 7 Uhr als Notfall in ein auswärtiges Krankenhaus eingewiesen. Kurze Zeit nachdem das Kind im Spital aufgenommen worden war, trat um 8.45 Uhr der Tod an Erstickung ein. Ein Geschwister zeigte zur selben Zeit aufgetretene gleiche Erscheinungen, jedoch mit milderem Verlauf. Beide Kinder hatten am 26. 11. ein Wurmmittel erhalten, so dass anfänglich auch an eine Intoxikation durch das Antihelminticum gedacht wurde. Da gleichaltrige Kinder im oberen Stockwerk des Hauses jedoch unter ganz ähnlichen Symptomen erkrankt waren, fiel eine Vergiftung ausser Betracht.

Autopsie

Protokoll S. N. 1696/60, auszugsweise.

Obduzent: Prof. S. Scheidegger.

Bei der sechs Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion fanden sich folgende Befunde:

Leiche eines kleinen weiblichen Kindes mit wenig ausgebildeter Totenstarre. Die Haut am Körper ist blass, feucht. Die Leiche ist noch nicht ganz erkaltet. Die Bauchdecken sind in Thoraxniveau. Die beiden Pupillen sind rund, gleich und mittelweit. Die Milchzähne sind zum Teil erhalten. Die sichtbaren Schleimhäute sind mässig stark durchblutet. An den abhängigen Körperpartien finden sich graurote gut wegdrückbare Leichenflecken.

Brustsitus: Bei Eröffnung sinken die linke und besonders die rechte Lunge nur wenig zurück. Die Lungen sind in den Randabschnitten ziemlich stark gebläht. Der Thymus ist gross, weich; er zeigt zwei weit nach unten reichende Lappen. Auf Schnitt ist das Thymusgewebe von hellgrau-rötlicher Farbe. Der Herzbeutel ist zart; er enthält klare spärliche Flüssigkeit. Das Herz ist grösser als die Faust der Leiche und sehr schlaff. Die rechte und die linke Kammer sind sehr weit; in beiden Kammern findet sich flüssiges Blut und etwas Cruor. Die Herzklappen sind zart. Das Myocard zeigt eine hellgelb-graue Farbe. Es ist feucht, wenig durchblutet und trüb.

Die beiden Lungen sind gross. In beiden Randabschnitten sind sie gebläht. Der Kehlkopfeingang und vor allem die Epiglottis sind stark gerötet, zeigen gelbliche Flecken und zum Teil einen ganz feinen Belag; hier ist das Epithel überall gerötet und weist auch Blutungen auf. Im Kehlkopfeingang sind ebenfalls feine Blutungen zu finden. Man kann feststellen, wie die aryepiglottischen Falten, der Kehlkopfeingang, die Epiglottis und die Schleimhäute im Bereich des Recussus piriformis rechts und links vermehrt durchblutet und stark ödematös aufgequollen sind. Die Stimmritze ist völlig verschlossen. Auch der Eingang in den Kehlkopf ist ausserordentlich eng. Die Speiseröhre zeigt im unteren Teil feine Blutungen. Die Trachea ist glatt und enthält nur wenig Schleim. Auch die Bronchien enthalten etwas Schleim.

Die beiden Lungen sind in den Randabschnitten der Oberlappen gebläht, rechts stärker als links. Das Lungengewebe des linken Oberlappens ist zum Teil luftleer, zusammengefallen und von dunkelgrau-roter Farbe. Auch der Unterlappen links weist diese dunkelgrau-rote Farbe auf. Paravertebral ist das Lungengewebe ebenfalls dunkelgrau-rot.

Die rechte Lunge zeigt im Ober- und Mittellappen eine Vermehrung des Luftgehaltes. Der Unterlappen ist auf grosse Strecken hin vollkommen luftleer. Er ist zusammengefallen und dunkelgrau-rot. Die Lymphknoten im Hilus sind mittelgross und etwas grau verfärbt. Die trachealen Lymphknoten sind gross und vermehrt durchblutet.

Die Milz ist gross und weich. Die Pulpa ist fest. Die Leber ist gross und feucht. Die Läppchenstruktur ist regelmässig. Im Leberparenchym finden sich gelb-bräunliche Flecken. Unter der Kapsel ist das Lebergewebe zum Teil etwas stärker gelb gefärbt. Die Lebergefässe enthalten dunkles, flüssiges Blut.

Gehirn: In den Hirnhäuten kommt es überall zu einer feinen Blutung. Das Gehirn ist gross und gequollen. Die Windungen sind abgeplattet. Das Gehirn ist auf Schnitt feucht und sehr blutreich. Die einzelnen Blutpunkte zerfliessen rasch. Die Stammganglienkerne sind gross. Das Ependym der Ventrikel ist zart.

Histologische Untersuchung: (S. N. 1696/60) Vgl. Abb. 1

Im *Kehlkopf* findet sich eine ausserordentlich schwere serofibrinöse-hämorrhagische Entzündung mit starker ödematöser Auflockerung des Gewebes. Das Epithel ist stellenweise abgelöst. Die darunter liegenden Wandschichten sind infiltriert mit Lymphocyten, Plasmazellen und ziemlich vielen grosskernigen Zellen, wobei es jedoch zu keiner eigentlichen Abszessbildung kommt. Die Entzündung setzt sich kontinuierlich bis in die tiefen Schichten und in die Kehlkopfmuskulatur fort. Stellenweise sind Blutaustritte vorhanden. Die Entzündung greift auch auf die Adventitia grösserer Gefässe über sowie auf Nervenscheiden.

An denjenigen Stellen, welche noch von Plattenepithel bedeckt sind, lassen sich nur wenige Granulocyten nachweisen. Die Granulocyten sind jedoch zahlreich dort vorhanden, wo das Epithel abgestossen ist; in diesen Gebieten kommt es auch zu Fibrinabscheidungen. In der Tiefe ist der Entzündungsprozess rein lymphocytär und plasmazellulär. Hier sind auch Blutungen vorhanden. Die Neigung zu Blutaustritten aus den Gefässen ist im ganzen Entzündungsbereich deutlich, jedoch am stärksten im Gebiet der lymphatischen und plasmazellulären Infiltrate. Der Entzündungsprozess geht auch auf die Muskulatur über.

Die Gefässwandzellen zeigen vielfach eine Aufquellung, der Kern ist nicht sehr chromatinreich. Es sind auch Bindegewebszellen vorhanden, die vergrössert sind. Man kann in einzelnen Endothelzellen und Bindegewebszellen im Kern eingelagerte kleine basophile und zum Teil eosinophile Einschlüsse erkennen. Um einzelne solcher Einschlüsse herum fin-

den sich manchmal ein feiner Hof, der sich etwas weniger intensiv anfärbt.

Die ausserordentlich starke Ödembildung mit Fibrinausschwitzung ist vor allem auch in der *Epiglottis* vorhanden, wiederum mit Epitheldefekten und diffuser Rundzellinfiltration.

In den Präparaten des Larynx ist zudem ein kleines Knochenstück zu erkennen mit stark blutbildendem rotem Mark und vielen Vorstufen der myeloischen Reihe.

Auch in einzelnen Gefässen finden sich zahlreiche Granulocyten. An einigen Stellen sind Gefässthrombosen aufgetreten.

Die Gramfärbung zeigt in den oberflächlichen Schichten eine Mischflora mit zum Teil zahlreichen Kokken, Diplokokken und Stäbchen. Solche Bakterienanhäufungen sind vor allem in den Gebieten mit Epitheldefekten anzutreffen.

In den *Tonsillen* sind Grundgewebe und Reaktionszentren der Follikel schlecht differenzierbar. Die Krypten sind angehäuft mit Detritusmassen. Stellenweise ist das Epithel abgelöst. Hier finden sich zahlreiche Granulocyten und Lymphocyten. Eine entzündliche Infiltration reicht bis in die Umgebung der Tonsillen und greift auch vereinzelt auf die Adventitia von Gefässen in der Tiefe über. In den Gefässlumina ist Fibrin vorhanden. Die Gramfärbung zeigt in den Krypten eine Mischflora mit Diplokokken und diphtheroiden Stäbchen.

In der *Lunge* finden sich ein Ödem, Atelektasen und eine Desquamation von Alveolarepithelien.

Im *Myocard* ist ein vor allem um die Gefässe herum und zwischen den Muskelfasern lokalisiertes Ödem mit herdförmiger Zunahme an Rundzellen festzustellen.

Die *Leber* zeigt ein Ödem. In den Blutgefässen sind die Granulocyten und besonders die Eosinophilen etwas vermehrt. Mehrfach sind kleine Nekrosen zu bemerken.

Zusammenfassung des histologischen Befundes:

Neben einem Ödem und Atelektasen der Lungen, einer akuten Stauung und einem Ödem der Leber und einem Ödem des Myocardes mit leichter Rundzellinfiltration kommt es zu schwersten Veränderungen im Larynx: in allen Schichten breitet sich eine akute serofibrinös-hämorrhagische Entzündung unter starker Ödembildung ohne scharfe Begrenzung aus. Pseudomembranen werden keine gefunden, jedoch ist des Epithel stellenweise abgestossen. Die Entzündung ist serofibrinös und hämorrhagisch mit Infiltraten von Lymphocyten, Plasmazellen und wenig Granu-

locyten. In einzelnen Zellen, besonders in den Endothelien, kommen Einschlusskörperchen vor.

Die akute Tonsillitis und Peritonsillitis sind nicht als schwer zu bezeichnen.

Bakteriologischer Befund:

Im Kehlkopfabstrich wurden alpha-Streptokokken, Enterokokken und E.coli nachgewiesen (Dr. H. Löffler).

Es wurde keine Untersuchung auf Viren vorgenommen.

Pathologisch-anatomische Diagnose

Die abschliessende pathologisch-anathomische Diagnose lautet:

Schwere akute serofibrinöse und hämorrhagische Laryngitis mit Einschlusskörperchen (Virus-Laryngitis) mit weitgehender Verlegung des Kehlkopfeinganges und fast völligem Verschluss der Stimmritze.

Randemphysem des linken und vor allem des rechten Oberlappens und des Mittellappens. Atelektase des linken Oberlappens und beider Unterlappen. Lungenödem.

Ödem und leichte rundzellige Entzündung des Myocardes.

Akute Tonsillitis und Peritonsillitis. Follikelhyperplasie der Milz. Starke Entwicklung des Thymus. Akute Stauung und Ödem der Leber.

Die vorliegende pathologisch-anatomische Beschreibung entspricht der laryngealen Form der akuten Laryngotracheobronchitis oder nach *Gasser* der „Epiglottitis phlegmonosa oedematiens acutisima".

Gasser bezeichnet damit „eine perakut auftretende Stenose der oberen Luftwege auf infektiöser Basis, einhergehend mit starkem Ödem des Aditus laryngis und vor allem der Epiglottis". Die Krankheit tritt vor allem bei Kleinkindern auf, beginnt mit leichten Halsschmerzen und Temperaturerhöhung als vorerst scheinbar harmlose Erkältungskrankheit, worauf innert kurzer Zeit eine dramatische Verschlimmerung mit hochgradiger Atemnot, inspiratorischem Stridor und pharyngealem exspiratorischem Karcheln eintreten kann *(Gasser).* Die Haut wird blass, und grau und unter zunehmender Atemnot kommen die Patienten zur Erschöpfung. Im Blut wird meist eine Leukocytose mit relativer oder absoluter Lymphopenie und Verminderung der Eosinophilen gefunden.

Eine ähnliche Erkrankung tritt auch bei jungen Hühnchen auf. *J. R. Beach* erbrachte den Nachweis, dass der Erreger dieser Hühnerlaryngo-

tracheitis ein Virus ist, da er mit Filtrat aus Berkefeldfiltern von Larynx- und Tracheaexsudat von erkrankten Tieren die Laryngotracheitis auf gesunde Kücken übertragen konnte. *Oskar Seifried* (Department of Animal Pathology of the Rockefeller Institute) studierte 30 Fälle im Hinblick auf die Histopathologie, wobei seine Beschreibung dieser bei Kücken ätiologisch bekannten Entzündung im wesentlichen mit derjenigen der akuten Laryngotracheitis bei Menschen übereinstimmt. Seine Forschungsergebnisse sind nochfolgend auszugsweise aus einer Arbeit von *G. R. Brighton* wiedergegeben (übersetzt und gekürzt). *Seifried* fand im Larynx und in der Trachea eine enorme Schwellung der Schleimhäute und Exsudat. 24 bis 72 Stunden nach der Inoculation ist das in Larynx und Trachea vorherrschende Bild ein mehr oder weniger auffallendes Ödem und eine zelluläre Infiltration der Tunica propria und Submucosa. Der entzündliche Prozess kann sich sogar bis in die Gefässe ausbreiten. Eine der bemerkenswertesten Läsionen ist die Anwesenheit von zum Teil starken Blutungen. Einige wenige Erythrocyten kommen auch in den oberen Schichten und sogar an der Oberfläche der ödematösen Schleimhaut vor.

In Anbetracht des negativen histologischen Befundes in den Gefässwänden in diesen frühen Stadien ist man geneigt zu glauben, dass der Blutaustritt wegen Rupturen von kleineren Gefässen oder durch Diapedesis verursacht sei. Drei bis sieben Tage nach der Inoculation werden die Läsionen in Larynx und Trachea durch eine dichte zelluläre Infiltration in der Tunica propria und Submucosa charakterisiert. Durch den Vergleich mit zahlreichen Fällen geht hervor, dass in der Regel der Larynx eine stärkere Infiltration als die Trachea und die Bronchien aufweist. Während in einigen Fällen die normale Struktur der Schleimhaut und der Schleimdrüsen noch erhalten ist, ist in der Mehrzahl der Fälle eine so dichte Infiltration vorhanden, dass die epithelialen Elemente mehr oder weniger disloziert und zerstört werden. Kleine Lymphocyten herrschen mit Histiocyten neben wenigen Plasmazellen vor. Das Verhältnis der verschiedenen Arten variiert stark. In einigen Fällen sind die Lymphocyten und in anderen die Histiocyten am zahlreichsten. Die Eosinophilen können vermehrt sein. Die Blutgefässe zeigen eine mehr oder weniger ausgeprägte Schwellung der Endothelzellen und eine Veränderung der Chromatinstruktur der Kerne. In einigen Fällen werden regressive Veränderungen in den Bindegewebszellen der Submucosa gefunden, die kleine Fetttröpfchen in ihrem Protoplasma und Kern enthalten können. Diese degenerativen Prozesse sind in den ersten fünf Tagen nach der Inoculation nicht schwer. In späteren Stadien kommt es öfters zu Nekroseherden in der Submucosa und Tunica propria mit allgemeiner Hyperchromasie, Pyknose und Karyorhexis so-

wie fettiger Degeneration der Zellen. In diesen Stadien ist eine ausgeprägte Proliferation der Endothelzellen mit Nekrose der Gefässwände vorhanden.

Während in sehr frühen Fällen das Epithel der Schleimhaut und der zahlreichen Schleimdrüsen seine normale Struktur behält und die einzelnen Zellen fast normal erscheinen, können mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen von der sechsten Stunde nach der Inoculation an bemerkt werden. Die erste Veränderung ist eine geringe Verdickung des Oberflächenepithels durch ein allgemeines Ödem der Trachealwand, Vergrösserung der einzelnen Zellen und gelegentlich Vermehrung der Zellen. Einige der Zellen verlieren ihre Cilien und zeigen eine sogenannte ballonförmige Degeneration. *Seifried* fand weiter eine Bronchitis mit Anschoppung und mehr oder weniger ausgesprochenem Ödem der Lunge.

Brighton stellt dann dieser Beschreibung von *Seifried* die akute Laryngotracheitis bei einem Kind gegenüber, wo die gleichen histologischen Veränderungen gefunden worden waren, nämlich eine hämorrhagische fibrinös-eitrige Entzündung von Kehlkopf und Luftröhre mit Epitheldefekten, Ödem und diffuser Infiltration bis in die gestreifte Muskulatur um die Trachea.

Die akute Tonsillitis in unserem Falle war von untergeordneter Bedeutung; im allgemeinen ist der Waldeyer-Rachenring wenig entzündet, wie dies auch in zwei früheren Fällen im Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel festgestellt worden war.

O. Schindler erwähnt jedoch in jener Arbeit schwere eitrige Veränderungen nicht nur im Kehlkopf, sondern auch in der Pharynxwand.

Unsere Befunde im vorliegenden Fall stimmen mit denjenigen von *Jackson, Richards, Brigthon* und *Gilbert* überein.

Gilbert betrachtet jedoch die supraglottische ödematöse akute Laryngitis („acute Epiglottitis", „supraglottic laryngeal Edema") als in sich abgeschlossene selbständige Entzündung; *Shulman* berichtet zwar über einige Fälle mit geringer subglottischer Entzündung, fand aber bei andern Beobachtungen meistens eine Tracheitis und Bronchitis.

Die schwere eitrige Infiltration vor allem im Gebiet der Epitheldefekte ist wohl eine sekundäre Reaktion. *MacCready* vermutete eine Virusinfektion mit sekundärer Komplikation.

Im allgemeinen wurden bei der bakteriologischen Untersuchung die verschiedensten Keime gefunden, vergleiche *Kayser, Shulman,* so zum Beispiel auch Haemophilus influenzae Typ B (*Brewer* und *Rambo).* Die Ödembildung und die Hämorrhagien erinnern an die Grippepneumonie, wie sie beim Menschen kaum je gefunden wird. Auch die menschliche Grippe ist meistens durch eine Mischinfektion kompliziert. Nur experimentell sind etwa beim Tier reine Viruspneumonien und reine Viruslaryngitiden zu erhalten.

Seifried entdeckte in frühen Stadien der infektiösen Laryngotracheobronchitis der Hühner intranucleäre Einschlüsse in Epithelzellen der Schleimhaut und der Schleimdrüsen der Trachea. Er beobachtete kleine acidophile zentralgelegene Körperchen in den Kernen neben einer Hyperchromasie der Kernmembran. Diese Körperchen waren rund oder oval, länglich oder auch von wurstförmiger oder diplokokkenähnlicher Gestalt. Bei der Giemsafärbung erwiesen sie sich als rosa gefärbt. Zudem verhielten sie sich schwach Feulgen-positiv. Die Einschlusskörperchen waren homogen und enthielten bei Silberimprägnation kleine Granula. *Seifried* verglich diese Einschlüsse denjenigen bei Herpes, Varizellen oder auch solchen beim Virus III der Kaninchen und einer Erkrankung der Submaxillardrüse der Meerschweinchen.

Die Untersuchungen von *Seifried* an Küken zeigen mit zunehmendem Alter der Entzündung eine Umwandlung der vorerst serofibrinösen in eine eitrige Exsudation, dies als Ausdruck der Superinfektion, auf die auch die in vielen Fällen beobachtete Leukocytose zurückzuführen sein dürfte. Aus Analogie wurde auch bei der Erkrankung beim Menschen ein Virus als primärer Erreger vermutet.

Die von *S. Scheidegger* in einzelnen Zellen gefundenen Einschlusskörper geben einen weiteren Hinweis, dass eine Virusinfektion vorliegen könnte. Einen Beweis für die Virusätiologie stellen die Einschlusskörperchen jedoch nicht dar. Nach *van Rooyen* kommen unter den intracytoplasmatischen Einschlüssen spezifische Bildungen vor, die die Anwesenheit von Viren anzeigen, so zum Beispiel die Einschlusskörperchen von Guarneri bei Variola-Vaccinia, von Negri bei Tollwut u. a. Die Beurteilung der intranucleären Einschlüsse ist schwieriger, da die Morphologie weniger charakteristisch ist; *Cowdry* (zit. nach *van Rooyen*) unterscheidet einen Typ A (starke Reaktion im Kern und in der Umgebung, Chromatinmembran, zum Beispiel bei Herpes febrilis, Gelbfieber) von einem Typ B (weniger Reaktion im Kern und in der Nachbarschaft, keine Begrenzung durch Chromatinmembarn, zum Beispiel bei Poliomyelitis, Rift valley Fever). Auch bei den intranucleären Einschlüssen gibt es jedoch so konstant auftretende Gebilde, dass sie für einige Viruserkrankungen charakteristisch sind, z. B. die Lipschütz-Einschlusskörper bei Herpes febrilis oder die Torres bodies bei Gelbfieber.

Andererseits treten nach *van Rooyen* intranucleäre Typ-A-Einschlüsse auch bei nicht virusbedingten Krankheiten auf, in Lungen von an Keuchhustenpneumonie gestorbenen Kindern und im Epithel des Respirationstraktes bei an Masern oder Pertussis ad Exitum gekommenen Kindern. Typ B wurde nach *van Rooyen* in den Nieren sowie im männlichen Genitaltrakt gefunden. Bei Kindern wurden verschiedentlich intranucleäre Einschlüsse im Respirationstraktus, im Darm, in der Leber, in

den Gallengängen, im Pancreas, in den Nieren, in der Schilddrüse und in der Parotis beobachtet (*Goodpasture* und *Talbot* 1921, *Farber* und *Wolbach* 1932, *Kuttner* und *Wang* 1934, *Pappenheimer* und *Hawthorne* 1936, alle Autoren zit. nach *van Rooyen*).

Experimentell lassen sich nach *van Rooyen* ebenfalls Einschlüsse durch chemische Stoffe wie Aluminium, Kohle, Eisenverbindungen in Meerschweinchen, durch Bismut in Ratten und durch Blei in Meerschweinchen, Ratten und Mäusen hervorrufen.

Bei den intracytoplasmatischen Einschlüssen werden grosse eosinophile (zum Beispiel Guarneri- und Negri-Körperchen), kleine eosinophile (die gewöhnlich jüngere Formen der grösseren Körperchen sind), kleine basophile, grosse basophile (letztere sind möglicherweise keine echten Viruseinschlüsse) und diejenigen bei Trachom unterschieden, wobei in diese Gruppe auch die Psittakose, das Lymphogranuloma inguinale u. a. gehören. Die im vorliegenden Fall gefundenen Einschlüsse können unter Umständen doch einen gewissen Hinweis auf eine Virusinfektion geben. Man muss jedoch an der auch von *van Rooyen* angegebenen Tatsache festhalten, dass das blosse Vorkommen von Einschlusskörperchen ohne den Nachweis ihrer Infektiosität noch keinen sicheren Beweis für eine Virusätiologie darstellt.

Nach *Neffson* sprechen für eine Virusinfektion die oftmals beobachtete vor allem initiale Leucopenie, die im Kehlkopf ähnlichen Befunde wie bei Masernlaryngitis, die ähnliche Erkrankung bei Kücken, gegen die sogar eine Impfung erfolgreich war, und ein Vergleich dieser Krankheit bei Hühnern mit derjenigen bei Menschen und den Befunden bei experimenteller Grippeinfektion bei Hühnerembryos (*Burnet* und *Folley, Arden* und *Duhig*).

In der Tat ist in einigen Fällen der Nachweis von Viren erbracht worden.

Influenzaviren

Im Jahre 1954 wurde in Bern bei einem Fall von vorwiegend supraglottischer Lokalisation der Entzündung das Influenzavirus A' gefunden sowie bei diesem und bei einem anderen Kind durch die Komplementbindungsreaktion serologisch Influenza nachgewiesen (*F. Escher* und *H. Löffler*).

H. Lindeman und *A. Harbre* untersuchten im Jahre 1957 33 Kinder mit akuter obstruktiver Laryngitis und führten dabei 9 Fälle auf das Grippevirus A/Norway/1/57 zurück. Sie betrachteten dabei im Hämagglutinationshemmtest Titer von 1:40 und mehr als positiv.

Im Spätherbst und Winter 1960/61 wurden in der Schweiz vermehrt Influenzafälle gemeldet laut Bulletin des Eidgenössischen Gesundheitsamtes. Es ist jedoch zu beachten, dass gleichzeitig mit einer Grippeepidemie auch andere Erreger der akuten Laryngotracheobronchitis auftreten können, wie dies zum Beispiel *Vargosko* bei Parainfluenzaviren nachwies.

Parainfluenzaviren

1956 berichtete *R. M. Chanock* über die „Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup". Vom Oktober 1955 bis Januar 1956 wurden in Cincinnati 12 Kinder im Alter von 3—30 Monaten mit akuter Laryngotracheobronchitis virologisch untersucht und dabei im Rachenabstrich von 2 Patienten Viren nachgewiesen, welche in Kulturen von Affennierenepithelien einen schwammartigen cytopathogenen Effekt hatten. Bei beiden Kindern und einer der Kontrollgruppe stiegen die neutralisierenden, hämagglutinationshemmenden und komplementbindenden Antikörper einzeln oder gesamt signifikant. Dieses sogenannte CA-Virus (Croup Associated) hat keine antigene Beziehung zu A, A', B, C, Newcastle und Sendai-Viren. Es wird auch als Parainfluenzavirus 2 bezeichnet.

Rund zwei Jahre später wurde von *R. M. Chanock* und Mitarbeitern bei 54 (6 %) von an „Respiratory disease" erkrankten Kindern ein Hämadsorptionsvirus isoliert, das verschiedenartige Krankheitsbilder wie akute Laryngotracheobronchitis, Pneumonie, Bronchiolitis, Pharyngitis hervorrufen und manchmal klinisch auch inapparent bleiben kann. Diese Untersuchungen erstreckten sich in Washington vom Oktober 1957 bis Mai 1958 bei 1738 Kindern. Bei 54 an „Croup" erkrankten wurde Typ 1 zweimal und Typ 2 neunmal aus Rachenabstrichen isoliert. Serologisch steigt bei einer Infektion mit Typ 2 auch der Titer der Komplementbindungs-Reaktion von Typ 1, jedoch nicht vice versa. Von 43 Patienten mit „Croup" zeigten fünf (11,6 %) einen Antikörperanstieg gegen Typ 1 und dreizehn (30,2 %) gegen Typ 2, total somit achtzehn. Mit Fortsetzung der Versuche wurde dann im ganzen vom Oktober 1957 bis Dezember 1958 Typ 1 bei 43 (2,6 %) von 1654 an „Respiratory disease" erkrankten Patienten isoliert, Typ 2 bei 60 (3,6 %), wogegen Typ 1 bei 1382 Kontrollen nur in 0,14 % und Typ 2 in 0,22 % gefunden wurden. Bei „Croup" wurde Typ 2 in 16 (19 %) von 84 Fällen isoliert und Typ 1 in 8 (2,1 %) von 378 an Pneumonie Erkrankten.

Diese HA-Viren werden den Parainfluenzaviren zugerechnet, Typ 1 dem Parainfluenzavirus 3 und Typ 2 dem Parainfluenzavirus 1. Die Parainfluenzaviren kommen relativ oft als Erreger der akuten Laryngotracheobronchitis in Frage. Bei allen drei Typen wurden in Zellkulturen intracytoplasmatische eosinophile Einschlusskörper beobachtet *(Chany)*.

Die HA2-Viren scheinen allgemein recht häufig zu sein. Vom 3. Lebensjahr an nimmt die Zahl der Seren mit Antikörpern zu, so dass im Durchschnitt in 40—50 % bei mehr als Dreijährigen Antikörper nachgewiesen werden können (*Jensen,* zit. nach *Paccaud)*. Bei unter vierjährigen Kindern sind 2,6—10,4 % der entzündlichen Erkrankungen des Respirationstraktes durch dieses Virus hervorgerufen, die akute Laryngotracheobronchitis sogar in 10—30 % *(Chanock)*. *Vargosko* fand 1959 36 % der akuten Laryngotracheobronchitis durch HA2-Viren bedingt.

Nach *Parrot* (zit. nach *Breton*) tritt nach 5—6tägiger Inkubation entweder eine benigne Erkältungskrankheit mit Rhinitis, Pharyngitis, trockenem Husten oder eine akute schwere Laryngitis auf; seltener entwickelt sich eine Bronchopneumonie nach 8—10 Tagen.

Die Häufigkeit von Typ 2 (CA-Virus) scheint stärker zu variieren *(Kim* zit. nach *Breton)*. *Chanock* stellte bei 25 % der 30—34 Monate alten Kindern Antikörper fest. *Clark* und *Saynor* wiesen bei 1—2jährigen in 9 %, bei 3—8jährigen in 33 %, bei 9—16jährigen in 46 % und bei älteren sogar in 56—65 % hämagglutinationshemmende Antikörper nach. *Beale* bestätigte die Resultate von *Chanock,* indem er bei 10 von 15 an akuter Laryngotracheobronchitis Erkrankten das CA-Virus isolieren konnte; 6 Patienten wurden serologisch untersucht, wobei bei allen neutralisierende spezifische Antikörper festgestellt wurden. *Pereira* prüfte bei 6 von 13 an akuter Laryngotracheobronchitis erkrankten 4 Monate bis 4 Jahre alten Kindern Rachenabstriche und konnte bei 2 Fällen das Parainfluenzavirus 2 isolieren. *Parrot* fand Antikörper bei 81 % der Kinder, welche älter als 5jährig waren.

Die HA1-Viren *(Chanock* 1958) und die EA102-Viren *(Chany* 1959) sind identisch, sie werden als Parainfluenzavirus 3 bezeichnet. Nach *Chany* treten sie bei 23,8 % der entzündlichen Erkrankungen des Respirationstraktes bei Kindern auf, bei Kontrollen in 4 % und verursachen eher Pneumonien als akute Laryngotracheobronchitiden. *Parrot* stellte bei 80 % der mehr als Dreijährigen spezifische Antikörper fest.

Alle drei Parainfluenzaviren treten vor allem im Herbst und Winter auf, die Hämadsorptionsviren jedes Jahr, die CA-Viren jedoch nur unregelmässig *(Kim* et al., zit. nach *Breton; Chanock* et al., zit. nach *Paccaud*). Wie erwähnt können die Parainfluenzaviren mit Grippe zusammentreffen (*Vargosko*), sie haben aber mit den Influenzaviren A, B und C keine Antigene gemeinsam (*Cook*).

Respiratory Syncytial Virus

Chanock, Roizman und *Myers* wiesen 1957 bei einem von 18 Kindern mit akuter Laryngotracheobronchitis und bei einem von 41 Kindern mit Bronchopneumonie Viren nach, die auf KB-Zellen syncytiale Bildungen hervorriefen, daher deren Bezeichnung als Respiratory Syncytial (RS) Virus. Sie hämadsorbieren und hämagglutinieren nicht. Sie stehen zu dem 1956 von *Morris, Blount* und *Savage* isolierten Chimpanzee Coryza Agent (CCA) in enger Beziehung. Im Winter 1958/1959 wurden in Chicago bei Patienten des Bobs Roberts Memorial Hispital for Children RS-Viren gefunden, die Coryza, Pneumonie, Bronchiolitis und selten akute Laryngotracheobronchitis („Croup") hervorrufen können. Diese Viren sind kälteempfindlich. Sie werden vor allem bei Säuglingen von weniger als 6 Monaten isoliert. Nach *Beem* häufen sich die Fälle im Januar und Februar. *Chanock* et al. stellten bei 6—11 Monate alten Kindern in 27 %, bei 12—23 Monate alten in 48 % und bei 3—4jährigen in 80 % neutralisierende Antikörper fest.

Adenoviren

Gelegentlich wurden bei „Croup" Adenoviren gefunden (*Vargosko*, zit. nach *Parrot*). Auch in einem Fall von *F. Escher* trat ein erhöhter Titer auf APC-Viren auf. *Philipson* und *Wesslén* untersuchten 1959 53 Kinder mit nicht diphtherischem Croup. Dabei isolierten sie, wie nachstehend besprochen werden soll, bei 17 Patienten ECHO-Viren und bei weiteren 3 Kindern aus Rachenabstrichen Adenoviren Typ 5. Ob es sich um Zufallsbefunde handelte oder ob jedoch allgemein einzelne Typen der Adenoviren auch als primäre Erreger der aktuen Laryngotracheobronchitis anzusehen sind, ist noch zu untersuchen.

ECHO-Viren

Wie bereits erwähnt isolierten *Philipson* und *Wesslén* 1959 aus Rachenabstrichen und Faeces von Kindern mit nicht diphtherischem Croup ein Virus (U-Virus), das später mit Typ 11 der ECHO-Viren indentifiziert wurde. Die Kultur ist auf Affennieren oder menschlichem embryonalem Lungengewebe möglich, die Viren sind cytopathogen und agglutinieren die Erythrocyten der Gruppe 0. Zu den Poliomyelitis-, Adeno-, CA-, Sendai- und Influenzaviren scheinen keine Beziehungen zu bestehen mit Ausnahme des Hämagglutinationshemmtestes mit FM-1 A'

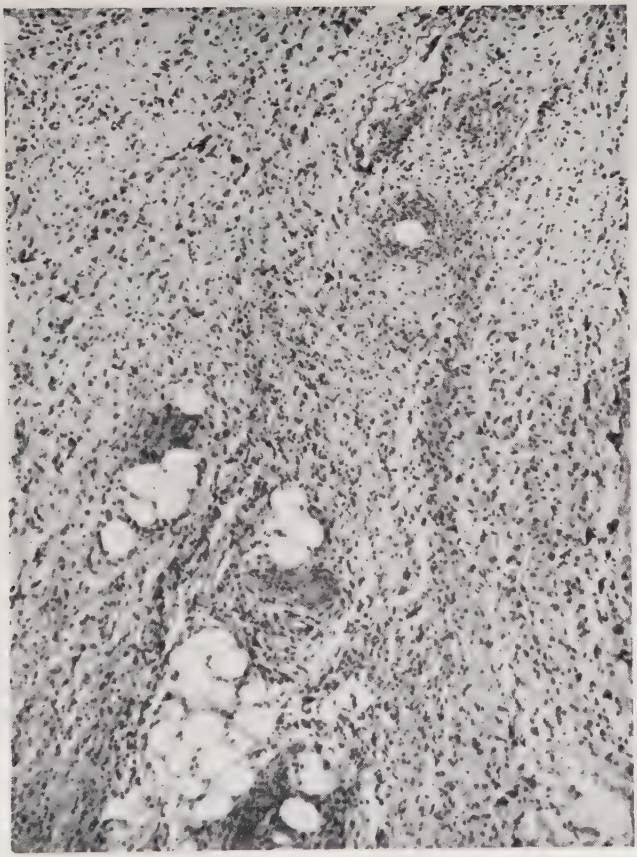

Abb. 1: Schwere rundzellige Infiltration der Schleimhäute im Bereich des Larynx, mit frischen Blutaustritten aus den Gefässen und starkem allgemeinem Ödem

Im ganzen wurden 53 Kinder mit Croup untersucht, von denen bei 12 im Rachenabstrich und bei 7 in den Faeces, somit bei 17 (32 %) diese Viren nachgewiesen wurden. Von 63 Kindern einer Kontrollgruppe waren bei 4 der Rachenabstrich und bei 5 die Kulturen aus den Faeces positiv, total bei 7 (11 %). Weitere 20 Kontrollen bei einer dritten Gruppe von Kindern fielen negativ aus. Inwiefern jedoch Typ 11 der ECHO-Viren als Erreger der akuten Laryngotracheobronchitis in Frage kommt, bedarf nach *Breton* et al. noch weiterer Abklärung.

Zusammenfassung

Bei einem zweijährigen Mädchen führte eine akute maligne Laryngitis innert weniger Stunden zur Erstickung. Wie die Autopsie ergab, wurde die Stimmritze durch starke Ödembildung im Kehlkopfeingang fast vollständig verlegt. Histopathologisch lag der Schwellung eine akute diffuse Entzündung zugrunde mit serofibrinöser Exsudation, Hämorrhagien, Epitheldefekten und Rundzellinfiltraten. In einzelnen Zellen wurden Einschlusskörperchen festgestellt. Die mikroskopischen Befunde entsprechen denjenigen bei der infektiösen Laryngotracheobronchitis der Hühner, die durch ein Virus hervorgerufen wird. Einen Hinweis für eine Virusätiologie dieser akuten malignen Kehlkopfentzündung beim Menschen geben die im vorliegenden Fall beobachteten Einschlusskörperchen. Ein Nachweis der Viren konnte nicht durchgeführt werden. Die in der Literatur erwähnten virologischen Resultate bei der akuten Laryngotracheobronchitis werden zusammenfassend geschildert. In einigen Fällen wurden Influenzaviren festgestellt. Vor allem scheinen jedoch die Parainfluenzaviren in Frage zu kommen, insbesondere das Hämadsorptionsvirus Typ 2 und das Croup-Associated (CA) Virus. Seltener wurden das Parainfluenzavirus 3 und das RS-Virus bei akuten Laryngotracheobronchitiden gefunden. Die Rolle der Adenoviren und der ECHO-Viren Typ 11 im Hinblick auf diese Erkrankung bedarf noch weiterer Abklärung.

Literaturverzeichnis

Arden F. and Duhig J. V.: Acute Laryngotracheobronchitis. Med. J. Australia, 31, 145 (1944).

Beach J. R.: A Bacteriological Study of Infectious Laryngotracheitis of Chickens. J. Exp. Med. 54, 801 (1931).

— A filtrable Virus, the Cause of Infectious Laryngotracheitis of Chickens. J. Exp. Med. 54, 808 (1931).

Beale A. J., McLeod D. L., Stackiw W., Rhodes A. J.: Isolation of Cytopathogenic Agents from the Respiratory Tract in Acute Laryngotracheobronchitis. Brit. Med. J. 302 (1958).

Beem W., Wright F. H., Hamre D., Egerer R., Öhme M.: Association of the Chimpanzee Coryza Agent with Acute Respiratory Disease in Children. New Engl. J. Med. 263, 523 (1960).

Breton A., Gaudier B., Ponté C, Samaille J.: Les bronchopneumopathies à virus de l'enfant. 18e congr. Ass. Pédiatres Langue franç., Genève 1961. Vol 3, 64. (Karger, Basel/New York 1961).

Brewer D. H., Rambo J. H.: Influenzal Laryngitis. Ann. Otol., Rhin., Laryng., 57, 96 (1948).

Brighton G. R.: Laryngotracheobronchitis. Ann. Otol., Rhin., Laryng., 49 (1940).

Bulletin des Schweizerischen Gesundheitsamtes (1960, 1961).

Burnet F., Foley M.: Infections of Respiratory Tract of Chick Embryos by Viruses of Psittacosis and Infectious Laryngotracheitis. Comparison with Influenza Virus Infections. Australian J. Exper. Biol. & Med. Sc. 19, 235 (1941).

Chanock R. M.: Association of a new Type of Cytopathogenic Myxovirus with Infantile Croup. J. Exp. Med. 104, 555 (1956).

Chanock R. M., Vargosko A., Luckey A., Cook M. K., Kapikian A. Z., Reichelderfer T., Parrot R. H.: Association of Hemadsorptionviruses with Respiratory Illness in Childhood. J. Amer. Med. Ass. 169, 548 (1959).

Chanock R. M., Roizman B., Myers R.: Recovery from Infants with Respiratory Illness of a Virus Related to Chimpanzee Coryza Agent C. C. A. I. Isolation, Properties and Characterization. Amer. J. Hyg. 66, 281 (1957).

Chanock R. M., Finberg L.: Recovery from Infants with Respiratory Illness of a Virus Related to Chimpanzee Coryza Agent C. C. A. II. Epidemiologic Aspects of Infection in Infants. Amer. J. Hyg. 66, 291 (1957).

Chany Ch.: L'infection virale à l'échelle cellulaire et dans l'organisme. 18e Congr. Ass. Pédiatres Langue franç., Genève 1961, Vol. 3, 1 (Karger, Basel/New York 1961).

Chany Ch., Robbe-Fossat F., Couvreur J.: Enquête sérologique sur le rôle épidémiologique d'un virus respiratoire nouvellement reconnu: souche EA 102 des myxovirus parainfluenzae type 3. Bull. Acad. nat. Méd. 143, 106 (1959).

Clarke S. K. R., Saynor R.: Haemagglutination-inhibition Tests against CAvirus. Arch. ges. Virusforsch. 9, 288 (1959).

Cook M. K., Andrewes B. E., Fow H. H., Turner H. O., James W. D., Chanock R. M.: Antigenic Relationship Among the Never Myxoviruses (Parainfluenza). Amer. J. Hyg. 69, 250 (1959).

Escher F.: Die perakute Laryngotracheobronchitis des Kleinkindes. Praxis 48, 525 (1959), Schw. Med. Wschr. 84, 67 (1954).
Escher F. und Löffler H.: Der Nachweis von Influenzavirus bei der perakuten Laryngotracheobronchitismaligna des Kleinkindes. Schw. Med. Wschr. 84, 920 (1954).
Gasser C.: Epiglottitis phlegmonosa oedematiens acutissima. Schw. Med. Wschr. 82, 379 (1952).
Gilbert J. G., Meyersburg H., Silverberg J. S.: Croup. Preliminary Report on One Year's Investigation of Two Hundred an Twenty-Six Cases. Arch. Otolaryng., 34, 281 (1941).
Jackson Chevalier, Jackson C. L.: Acute Laryngotracheobronchitis. J. Amer. Med. Ass. 107, 929 (1936).
Kayser R.: Acute Laryngotracheobronchitis. Arch. Otol., Rhinol., Laryng., 33, 795 (1941).
Lindeman H., Harbre A.: Acute Obstructive Influenzal Laryngitis in Children. Acta Otolaryng. 49, 144 (1958).
MacCready P. B.: Our Changing Conception of Acute Laryngotracheobronchitis. Ann. Otol., Rhin., Laryng. 53, 65 (1944).
Morris J. A., Blount R. E., Savage R. E.: Recovery of a Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Coryza. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 92, 544 (1956).
Neffson A. H.: Acute Laryngotracheobronchitis. Grune & Stratton, New York, 1949.
Paccaud M. F.: Immunologie, épidemiologie et importance relative des viroses du tractus respiratoire. 18e Congr. Ass. Pédiatres Langue franç., Genève 1961, Vol. 3, 15 (Karger, Basel/New York, 1961).
Parrot R.: Adenovirus and Parainfluenza Virus Infections. Ped. Clin. N. Amer., 7, 965 (1960).
Pereira M. S., Fisher O. D.: An Outbreak of Acute Laryngotracheobronchitis Associated with Para-Influenza 2 Virus. Lancet, ii 790, (1960).
Philipson L., Wesslén T.: Recovery of a Cytopathogenic Agent from Patients with Non-Diphtheritic Croup and from Day-Nursery Children. I. Properties of the Agent. Archiv für Virusforschung 8, 1/77 (1958).
Philipson L., Rosen L.: Identification of a Cytopathogenic Agent Called U-Virus Recovered from Patients with Non-Diphteritic Croup and from Day-Nursery Children. Archiv für Virusforschung, 9, 1/25 (1958).
Richards L.: A Further Study of the Pathology of Acute Laryngotracheobronchitis in Children. Ann. Otol., Rhin., Laryng., 47, (1938).
Seifried Oskar: Histopathology of Infectious Laryngotracheitis in Chickens. J. Exp. Med. 54, 817 (1931).
Schindler O.: Beitrag zur Kenntnis der acuten submucösen Laryngitis. Annales Paediatrici 160 5/6 (1943).
Shulman A.: Acute Laryngotracheobronchitis. Diss. Bern (1956).
van Rooyen C. E., Rhodes A. J.: Virus Diseases of Man. Th. Nelson, New York (1948).
Vargosko A. J., Chanock R. M., Huebner R. J., Luckey A. H., Kim H. W., Cumming C., Parrot R. H.: Association of Type 2 Hemadsorption (Parainfluenza 1) Virus and Asian Influenza A Virus with Infectious Croup. New Engl. J. Med 261, 1 (1959).